

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 552 657 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **93100398.2**

(51) Int. Cl. 5: **A61K 31/215**

(22) Anmeldetag: **13.01.93**

(30) Priorität: **24.01.92 DE 4201903**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.07.93 Patentblatt 93/30

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT
SE**

(71) Anmelder: **AMMON, Hermann P.T.**
Im Kleeacker 30
W-7400 Tübingen(DE)

(72) Erfinder: **Ammon, Hermann P. T., Prof. Dr.
med.**
Im Kleeacker 30
W-7400 Tübingen(DE)
Erfinder: **Safayhi, Hasan, Dr. Chem.**
Eichenweg 5
W-7400 Tübingen(DE)
Erfinder: **Singh, G.B., Dr. Chem.**
E.P. 441 Talab Khatika
Jammu-Tawi 180 001(IN)

(74) Vertreter: **Kraus, Walter, Dr.**
Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
W-8000 München 22 (DE)

(54) Verwendung von reiner Boswelliasäure.

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivats, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung für die Prophylaxe und/oder die Bekämpfung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienenbildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin sowie die Verwendung reiner Boswelliasäure oder eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivats, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienenbildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin.

EP 0 552 657 A1

PTO 2001-1742

S.T.I.C. Translations Branch

Die Erfindung betrifft die Verwendung reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivats, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung für die Prophylaxe und/oder die Bekämpfung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienebildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin.

5 Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung reiner Boswelliasäure oder eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivats, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienebildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin.

10 Erfindungsgemäß erfolgt die Verwendung insbesondere bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen (Psoriasis), allergischem und chromischem Asthma, Endotoxinschock, entzündlichen Darmkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und chronischer Hepatitis.

15 Entzündungsreaktionen sind Maßnahmen des Organismus, die dazu dienen, nach Schädigung eines Gewebes die den Schaden verursachenden Fremdkörper oder den geschädigten Teil des Gewebes zu beseitigen und durch Reparaturgewebe zu ersetzen. Eine Entzündung ist somit ein physiologischer Prozeß.

20 Es gibt jedoch eine Reihe von Situationen, bei denen durch Entzündungsvorgänge zusätzlich Funktionen von Organen gestört werden und die dann therapeutischen Maßnahmen unterzogen werden müssen. Wichtige Entzündungen spielen sich ab zum Beispiel im Bereich von Gelenken (Rheumatismus), im Bereich der Bronchien und im Bereich des gesamten Magen-Darm-Kanals. Ein Weg der heutigen Therapie zur Beseitigung von Entzündungen ist die Verwendung von entzündungshemmenden Stoffen.

25 Entzündungen werden biochemisch ausgelöst durch die Freisetzung sogenannter Entzündungsmediatoren. Als solche spielen eine Rolle: Prostaglandine, Leukotriene, Histamin, Bradykinin und Komplementfaktoren.

Die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen erfolgt am Entzündungsort nach dem folgenden Schema:

25

30

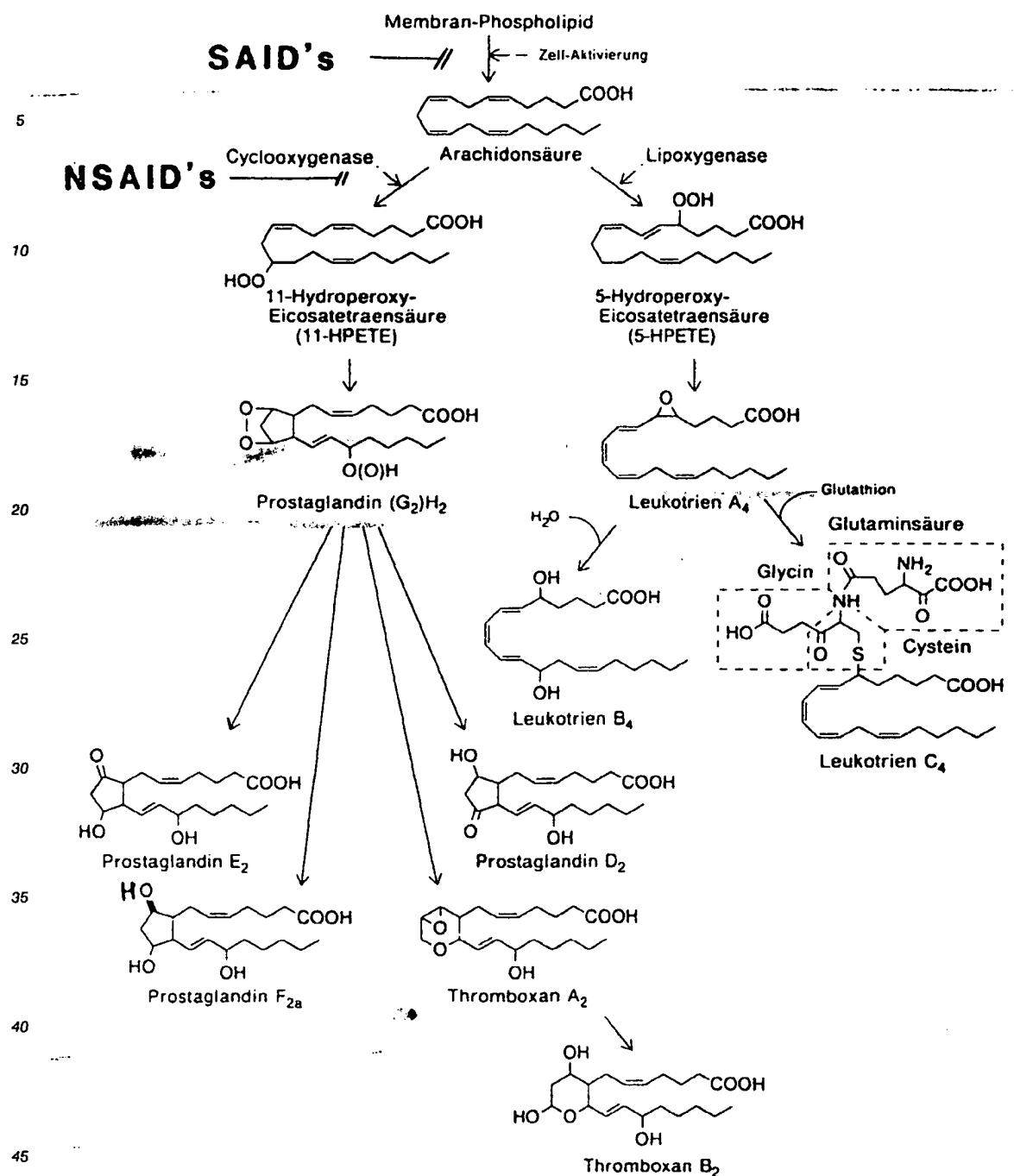
35

40

45

50

55



Aus diesem Schema geht hervor, daß es zwei wesentliche Arten von unterschiedlichen Entzündungsmediatoren gibt, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungen beteiligt sind: Prostaglandine und Leukotriene.

Prostaglandine haben im Entzündungsgeschehen folgende Funktionen: Veränderung des Gefäßtonus, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Schmerzauslösung, Regulation von Gerinnungsvorgängen und der Magensaftsekretion, Fieber. Leukotriene bewirken eine Kontraktion der Blutgefäße (Arterien) und der Bronchien, eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Austritt von Ödemflüssigkeit) und die zielgerichtete Anlokung von Leukozyten (vgl. Forth/Henschler/Rummel, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage, 1987, S. 176 bis 214 und 522 bis 546).

Die heutige Therapie der Entzündung geschieht mit Arzneimitteln, die vorwiegend in der Lage sind, die sogenannte Arachidonsäurekaskade, und zwar den Teil, der zur Bildung der Prostaglandine führt, zu

blockieren, und zwar durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Die wichtigsten solcher Hemmstoffe sind: Acetylsalicylsäure und Derivate anderer schwacher Carbonsäuren, Pyrazolonderivate und Aminophenole.

Von diesen als Antiphlogistika (NSAID's = nichtsteroidale Antirheumatika) verwendeten Stoffen kann 5 jedoch nur der linke Teil dieser Kaskade, nicht jedoch auch der Teil der Kaskade, der zur Bildung von Leukotrienen führt, beeinflußt werden.

In dem genannten Schema ist die Stelle, wo diese Stoffe angreifen, mit "NSAID's" markiert. Diese nichtsteroidalen Antirheumatika haben somit bei entzündlichen Vorgängen, bei denen Leukotriene gebildet werden, keine oder fast keine Wirkung.

10 Eine andere Möglichkeit, Entzündungen zu behandeln, ist die Verwendung von Glucocorticoiden, insbesondere Cortison. Die Glucocorticoide werden als "SAID's" = steroidale Antirheumatika bezeichnet, und sie hemmen die Bildung der Phospholipase A2. Im obigen Schema ist die Stelle angegeben, wo die steroidalen Antirheumatika angreifen. Es ist ersichtlich, daß sie beide Teile der Arachidonsäurekaskade blockieren, d.h. einerseits die Prostaglandinbildung und andererseits die Leukotrienebildung hemmen. Bei 15 vielen Krankheiten, bei denen eine Leukotrienebildung erfolgt, wie beispielsweise bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen (Psoriasis) und allergischem und chronischem Asthma sowie entzündlichen Darmerkrankungen, ist jedoch eine längere Gabe von Corticoiden erforderlich. Ein großes Problem bei der Langzeitverwendung von Corticoiden stellen die allseits bekannten Nebenwirkungen auf Stoffwechsel und Hormonsysteme dar, die sich unter anderem auch in den Symptomen des Morbus 20 Cushing äußern. Andere Nebenwirkungen sind das Vollmondgesicht, eine Stammfettsucht, Muskelschwäche, Hypertonie, Osteoporose, Magenbeschwerden und eine Behinderung der Immunvorgänge, um nur einige zu nennen. Die Verwendung von Glucocorticoiden ist auf Notfälle beschränkt. Glucocorticoide sind daher für eine Langzeitverwendung ungeeignet.

Bisher gibt es in der Therapie keinen einzigen Stoff, der in der Lage ist, das Entzündungsgeschehen 25 selektiv auf der Seite der Leukotriensynthesehemmung zu beeinflussen. Das Vorliegen von solchen Stoffen wäre ein wesentlicher therapeutischer Fortschritt. In vielen Instituten der Welt wird derzeit nach derartigen Stoffen gesucht. Es wurde auch eine Reihe solcher Stoffe gefunden, doch hat sich bei allen herausgestellt, daß sie zu toxisch sind, um für die Therapie in Frage zu kommen.

In der Ayurvedischen Medizin Indiens werden Arzneimittel, die Präparationen aus der Pflanze Boswellia serrata enthalten, zur Behandlung von Entzündungen, aber auch Rheumatismus verwendet. Es war bisher noch nicht bekannt, vor allen Dingen aber nicht wissenschaftlich nachgewiesen, welcher der Inhaltsstoffe dieser Arzneipflanze den antiphlogistischen Effekt ausübt. Insbesondere war nicht bekannt, wie die verwendeten Extrakte wirken, und diese Arzneimittel wurden vorwiegend bei den Krankheiten eingesetzt, bei denen Prostaglandine als Entzündungsmediatoren gebildet werden. Die Verwendung dieser Arzneimittel bei 35 Krankheiten, bei denen Leukotriene gebildet werden, ist in der Literatur nicht beschrieben.

Bei Morbus Crohn und bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um zwei chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die mit der bisher zur Verfügung stehenden Therapie nicht oder nur ungenügend beeinflußt werden können. Pathophysiologisch gesehen wird angenommen, daß eine übermäßige Bildung sogenannter Leukotriene (Entzündungsmediatoren, die insbesondere als Lockstoffe für weiße Blutzellen dienen) die Hauptursache dafür sind, daß diese Erkrankungen am Laufen gehalten werden. Bisher gibt es praktisch kein wirksames Medikament gegen entzündliche Darmkrankheiten. Zur Verfügung stehen zwar sogenannte Glucocorticoide (Derivate von Nebennierenrindenhormonen), insbesondere Cortison. Sie sind jedoch, wie oben ausgeführt, mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet, so daß ihr Einsatz nicht unproblematisch ist. Auch die Anwendung von Sulfasalazin ist unbefriedigend. Sulfasalazin ist ein Stoff, der 45 hauptsächlich die Bildung sogenannter Prostaglandine (ebenfalls Mediatoren der Entzündung) hemmt. Durch Hemmung der Prostaglandinsynthese kommt man bei diesen Erkrankungen nicht immer zum Ziel.

Chronisches Asthma und Psoriasis sind Krankheiten, für die bis heute keine befriedigend wirksamen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Beide Krankheiten werden u.a. mit Cortison oder Cortisondervaten behandelt. Die Verabreichung von Cortison und seinen Derivaten, insbesondere während längerer Zeit, ist 50 jedoch mit erheblichen Nachteilen verbunden. Auch chronische Hepatitis kann nicht zufriedenstellend behandelt werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Verwendung von Präparaten zur Verfügung zu stellen, die zur Prophylaxe und/oder Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer übermäßigen Bildung von Leukotrienen einhergehen, dienen. Das erfindungsgemäß zur Verfügung gestellte Präparat soll in der 55 Lage sein, das Entzündungsgeschehen selektiv auf der Seite der Leukotriensynthesehemmung zu beeinflussen. Erfindungsgemäß soll insbesondere ein Weg aufgezeigt werden, um die steroidalen Antirheumatika ersetzen zu können, und es sollen Möglichkeiten zur Verfügung gestellt werden, gemäß denen ein Arzneimittel, welches die Leukotriensynthese hemmt, während langer Zeit verabreicht werden kann, ohne

daß irgendwelche Nebenwirkungen und insbesondere die Nebenwirkungen der steroidalen Antirheumatika auftreten. Erfindungsgemäß soll die Verwendung eines Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden, welches bei chronischen Entzündungskrankheiten eingesetzt werden kann und welches insbesondere bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen (Psoriasis), allergischem und chronischem 5 Asthma, Endotoxinschock, entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und chronischer Hepatitis wirkt. Das erfindungsgemäß zur Verfügung gestellte Arzneimittel soll untoxisch sein und von den Patienten gut toleriert werden. Gerade zur Behandlung der genannten Krankheiten wird von der pharmazeutischen Industrie fieberhaft nach Leukotriensynthesehemmern gesucht, die untoxisch sind.

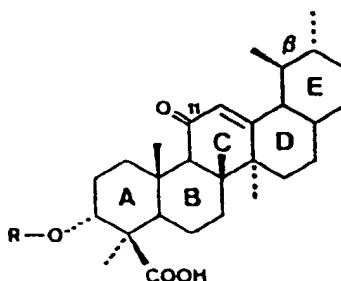
Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß Boswelliasäure, ein physiologisch annehmbares Salz, 10 ein Derivat, ein Salz des Derivats oder eine Boswelliasäure enthaltende pflanzliche Zubereitung für die Prophylaxe und/oder die Bekämpfung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotriensbildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin wirkt.

Mit Hilfe des Testes mit Calcium- und Ionophor-stimulierten neutrophilen Leukozyten der Ratte konnte nachgewiesen werden, daß Extrakte aus *Boswellia serrata* vorwiegend die Bildung von Leukotrienen 15 blockieren, dagegen die Prostaglandinsynthese erst in wesentlich höheren Konzentrationen beeinflussen (vgl. zur Methodik: a) Messung der Leukotriene: Safayhi et al., Biochem. Pharmacology, 34:2691-2694, 1985; b) Messung der Prostaglandine: Kommerzielle Radio-Immunoassay-Kits der Firma Amersham für 6-Keto-PGF_{1α}).

Die Pflanze *Boswellia serrata* muß daher über Inhaltsstoffe verfügen, die gerade in der Lage sind, die 20 Arachidonsäurekaskade auf der Seite der Leukotriensbildung einigermaßen selektiv zu inhibieren. *Boswellia serrata* enthält nach Angaben von Pardhy & Bhattacharyya (Ind. J. Chem., 16B:176-178, 1978) im wesentlichen folgende Inhaltsstoffe: β-Boswelliasäure, Acetyl-β-boswelliasäure, Acetyl-11-keto-β-boswelliasäure, 11-Keto-β-boswelliasäure, über die bisher jedoch keine pharmakologischen Untersuchungen im Bereich einer Entzündungsverhinderung durchgeführt wurden. Aufgrund der Literaturstelle G.B. Singh und C.K. Atal, Agents and Actions, Bd. 18, S. 410, hätte man erwarten müssen, daß Boswelliasäure keinen 25 Einfluß auf Entzündungen hat, welche durch Leukotriene hervorgerufen werden. In dieser Literaturstelle wird auf Seite 410, rechte Spalte, ausgeführt, daß Salai guggal, ein Extrakt, der aus *Boswellia serrata* gewonnen wird, keine Wirkung bei dem Baumwollpellet-induzierten Granulomatest aufweist, der für die oben erwähnten SAID's Arzneimittel charakteristisch ist.

30 Die Strukturformeln von Boswelliasäure und einigen ihrer Derivate werden im folgenden aufgeführt:
(A):

35



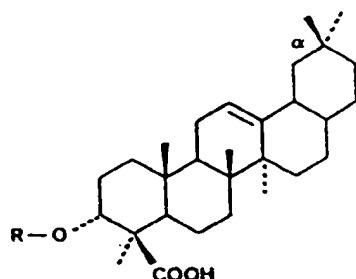
40

- 45 R = H : 11-Keto-β-boswelliasäure
 R = Acetyl : Acetyl-11-keto-β-boswelliasäure
 R = Formyl : Formyl-11-keto-β-boswelliasäure

(B):

50

55



- R = H : α -Boswelliasäure
- R = Acetyl : Acetyl- α -boswelliasäure
- R = Formyl : Formyl- α -boswelliasäure

- 15 Als Boswelliasäure wird vorzugsweise β -Boswelliasäure verwendet, die nach Literaturangaben aus *Boswellia serrata* oder anderen bekannten Boswelliasäure enthaltenden Pflanzen isoliert wird. Die β -Boswelliasäure kann geringe Mengen an α - oder -Boswelliasäure enthalten. Als physiologisch annehmbare Salze der Boswelliasäure können die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Calciumsalze verwendet werden. Als Derivate der Boswelliasäure können niedere Alkylester, die durch Veresterung der Carboxylgruppe mit einem C₁-C₆-Alkohol erhalten werden, vorzugsweise der Methylester, oder Ester, die durch Veresterung der Hydroxylgruppe mit einer physiologisch verträglichen Carbonsäure erhalten werden, verwendet werden. Bevorzugte Derivate sind β -Boswelliasäureacetat, β -Boswelliasäureformiat, β -Boswelliasäuremethylester, Acetyl- β -boswelliasäure, Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure und 11-Keto- β -boswelliasäure.
- 20
- 25 Erfindungsgemäß ist es weiterhin möglich, eine Boswelliasäure enthaltende pflanzliche Zubereitung zu verwenden. Erfindungsgemäß werden Präparate, die aus dem Harz gewonnen werden, verwendet.

Pflanzen, die Boswelliasäure (syn.: Boswellinsäure) enthalten, sind:

Boswellia (*serrata*, *papyrifera*, *frereana*, *carteri*, *thurifera*, *glabra*, *bhaw-dajiana*, *oblongata*, *socotrana* und andere Vertreter dieser Familie), vornehmlich das Harz.

- Erfindungsgemäß ist es weiterhin möglich, daß die Verwendung zusammen mit anderen chemisch 30 reinen Arzneistoffen und/oder anderen pflanzlichen Arzneimitteln erfolgt. Beispiele für solche andere chemisch reine Arzneistoffe sind:

BRONCHOLYTIKA UND ANTIASTHMATIKA

35 SYMPATHOMIMETIKA:

- Carbuterol-HCl
- Clenbuterol-HCl
- Fenoterol-HBr
- 40 - Isoetarin-HCl
- Orciprenalinsulfat
- Pirbuterol-HCl
- Procaterol-HCl
- Reproterol-HCl
- 45 - Sabutamolsulfat
- Terbutalinsulfat
- Tulobuterol-HCl

ANTIPSORIATIKA

50 NICHTSTEROIDALE ANTIHFLLOGISTIKA:

- Salicylsäure und Derivate

55 VITAMINE:

- Folsäure
- Vitamin E

- Vitamin B12
- Vitamin A

VERSCHIEDENE:

- 5 - Cadmiumsulfid
- Benzalkoniumchlorid
- Natriumbituminosulfonat
- Ammoidin
- 10 - Allantoin
- Methotrexat
- Paraffin
- Tioxolon
- Dithranol
- 15 - Fumarsäure
- Undecylensäure
- Polyoxyethylenlaurylethersulfat
- Etretinat
- Zinkoxid
- 20 - Harnstoff
- Milchsäure

NICHSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA

25 **PYRAZOL-DERIVATE:**

- Azapropazon
- Bumadizone
- Famprofazon
- 30 - Mofebutazon
- Nifenazon
- Oxyphenbutazon
- Phenylbutazon
- Pyrazinobutazon

35 **ARYLESSIGSÄURE-DERIVATE UND INDOL-DERIVATE:**

- Acemetacin
- Bufexamac
- 40 - Diclofenac
- Indometacin
- Lonazolac
- Proglumetacin
- Tolmetin

45 **ANTHRANILSÄURE-DERIVATE:**

- Flufenaminsäure
- Mefenaminsäure
- 50 - Nifluminsäure

ARYLPROPIONSÄURE-DERIVATE:

- Carprofen
- Fenoprofen
- Fenbufen
- Flurbiprofen
- Ibuprofen

- Ketoprofen
- Naproxen
- Piroxicam
- Pirprofen
- 5 - Tiaprofensäure

OXICAME:

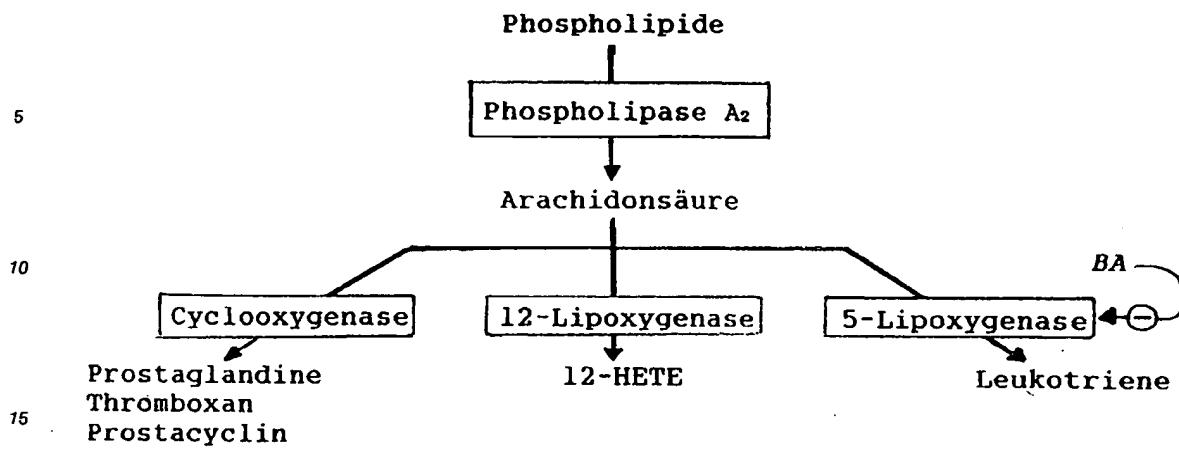
- Tenoxicam

10 SONSTIGE:

- Benzydamin
- Benfotiamin
- 15 - Chloroquin
- Hydroxychloroquin
- Auranofin
- (1-D-Glukosylthio)gold
- Aurothiomalat
- 20 - Aurothiopolypeptid
(= Goldkeratinat)
- Tetrachlorogold(III)-säure
- D-Penicillamin
- Hyaluronidase
- 25 - Nabumeton
- Etofenamat
- Ademetionin
- Serrapeptase
- Azathioprin
- 30 - Chlorambucil
- Cyclophosphamid
- Methotrexat
- Glucosaminsulfat
- Penicillin
- 35 - Bienengiftpräparat
- Schwefel
- Oxaceprol
- Orgotein
- Sulfasalazin
- 40 (= Salazosulfapyridin)

Die Boswellisäuren hemmen die Aktivität der 5-Lipoxygenase und damit die Entstehung der Entzündungsmediatoren vom Leukotrien-Typ. Sie hemmen die 5-Lipoxygenase spezifisch, d.h. weder die 12-Lipoxygenase (12-HETE-Bildung) noch die Cyclooxygenase-Aktivität (Prostanoid-Bildung) werden durch die Boswelliasäuren beeinträchtigt. Im Gegensatz zu vielen experimentell eingesetzten 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (zum Beispiel NDGA, BW755c etc.), die aufgrund ihrer reduzierenden Wirkung potentiell alle oxidierenden Enzyme nichtselektiv hemmen könnten, besitzen die Boswelliasäuren keine reduzierenden Eigenschaften. Ein solcher spezifischer Hemmstoff der 5-Lipoxygenase, der aufgrund seiner hohen Selektivität auch für eine *in vivo* parenterale Verabreichung bei Leukotrien-vermittelten Krankheiten geeignet erscheint, ist auf dem Markt nicht verfügbar.

50 Den Angriffsort/Wirkmechanismus der Boswelliasäuren verdeutlicht die folgende Abbildung:



20 **TABELLE:** Hemmung der 5-Lipoxygenase durch Boswelliasäuren

25 Folgende Boswelliasäuren (syn.: Boswellinsäuren) bzw. Derivate wurden isoliert und zeigten eine 5-Lipoxygenase-hemmende Wirkung:

		IC_{50} -Werte für die 5-LO-Hemmung (μM)
30	Boswelliasäuren	
	β -Boswelliasäure	5
	Acetyl-boswelliasäure	7
35	11-Keto- β -boswelliasäure	5
	Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure	2
	α -Boswelliasäure	5
	Acetyl- α -boswelliasäure	7

40 Anhand der beigefügten Zeichnungen wird die Erfindung näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 die 5-Lipoxygenase-Aktivität in isolierten, stimulierten neutrophilen Granulocyten aus dem Peritoneum der Ratte in Gegenwart steigender Konzentrationen von Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure (●), Nordihydroguaiaretsäure (■) und Hydrocortison (▲). Methode: Safayhi, Tiegs, Wendel 1985.
- Fig. 2 die 12-Lipoxygenase-Aktivität in isolierten, stimulierten Thrombocyten des Menschen in Gegenwart steigender Konzentrationen von Acetyl-boswelliasäure (●), Nordihydroguaiaretsäure (■) und Indometacin (□). Methode: Safayhi et al., JPET accepted.
- Fig. 3 die Cyclooxygenase-Aktivität in isolierten, stimulierten Thrombocyten des Menschen in Gegenwart steigender Konzentrationen von Acetyl-boswelliasäure (●), Nordihydroguaiaretsäure (■) und Indometacin (□). Methode: Safayhi et al., JPET accepted.
- Fig. 4 die Elutionsprofile der durch Eisen/Ascorbat-Stimulation aus exogener Arachidonsäure im zellfreien System entstehenden oxidierten und hydroxylierten Produkte in Gegenwart steigender Konzentrationen von Acetyl-boswelliasäure (A) und Nordihydroguaiaretsäure (B). Methode: Safayhi et al., JPET accepted.
- Erfindungsgemäß können alle Krankheiten, welche mit Leukotrienebildung einhergehen, behandelt werden. Es ist jedoch bevorzugt, als Entzündungen entzündliche Gelenkerkrankungen, epidermale Läsionen (Psoriasis), allergisches und chronisches Asthma, den Endotoxinschock und entzündliche Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, und chronische Hepatitis, zu behandeln.

Erfindungsgemäß wird die Boswelliasäure je nach Bedarf verabreicht. Da sie wenig toxisch ist, ist die Dosierung nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit, dem Gewicht des zu behandelnden Patienten und der Dauer der Behandlung vom Arzt leicht variiert werden.

Einheitsdosen können beispielsweise ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Die exakte Dosis

5 hängt vom Verabreichungsweg und dem zu behandelnden Zustand ab. Naturgemäß kann es erforderlich sein, Routinevariationen der Dosis, je nach dem Alter und dem Gewicht des Patienten sowie der Schwere des zu behandelnden Krankheitszustandes, vorzunehmen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können in an sich bekannter Weise unter Verwendung eines oder mehrerer pharmazeutisch annehmbarer Träger oder Verdünnungsmittel formuliert werden.

10 Die Zubereitungen können für die orale, parenterale, rektale oder intranasale Verabreichung oder in einer für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeigneten Weise formuliert werden. Zubereitungen der Verbindungen für die orale Verabreichung sind bevorzugt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen für die orale Verabreichung können in Form von beispielsweise Tabletten oder Kapseln, die nach an sich bekannten Verfahren mit pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln, wie Bindemitteln (zum Beispiel vorgelatinierter Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose), Füllstoffen (zum Beispiel Lactose, Saccharose, Mannit, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Schmiermitteln (zum Beispiel Stearinsäure, Polyethylenglykol, Magnesiumstearat, Talk oder Siliciumdioxid); Desintegrationsmitteln (zum Beispiel Kartoffelstärke, Natriumstärkeglykolat oder Natriumcarboxymethylcellulose); oder Benetzungsmittern (zum Beispiel Natriumlaurylsulfat), hergestellt werden, vorliegen. Die Tabletten können nach an sich bekannten Verfahren überzogen werden. Flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung können in Form von beispielsweise wässrigen oder öligen Lösungen, Sirupen, Elixieren, Emulsionen oder Suspensionen vorliegen, oder sie können als Trockenprodukt für die Konstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung vorliegen. Solche flüssigen Zubereitungen können nach an sich bekannten Verfahren mit pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen hergestellt werden, wie Suspensionsmitteln (zum Beispiel Sorbitsirup, Cellulosederivaten, Glucose/Zucker-Sirup, Gelatine, Aluminiumstearatgel oder hydrierten genießbaren Fetten); Emulgiermitteln (zum Beispiel Lecithin, Gummi arabicum oder Sorbitan-monoleat); nichtwässrigen Trägern (zum Beispiel Mandelöl, ölichen Estern, Ethylalkohol oder fraktionierten Pflanzenölen); und Konservierungsmitteln (zum Beispiel Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoato oder Sorbinsäure). Die flüssigen Zubereitungen können auch an sich bekannte Puffer, Geschmacks- bzw. Aromamittel, Farbstoffe und Süßstoffe, je nach Bedarf, enthalten.

Für die parenterale Verabreichung können die Verbindungen für Injektion, bevorzugt intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion, formuliert werden. Zubereitungen für die Injektion können in Eindosenform, zum Beispiel in Ampullen, oder in Mehrfachdosis-Behältern mit einem zugegebenen Konservierungsstoff vorliegen. Die Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern vorliegen und Zubereitungshilfsmittel enthalten, wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispersionsmittel, und/oder Mittel zur Einstellung der Tonizität der Lösung enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Konstitution mit einem geeigneten Träger, zum Beispiel steriles pyrogenfreien Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

40 Die Verbindungen können ebenfalls als rektale Zubereitungen, wie Suppositorien, formuliert werden, zum Beispiel solche, die an sich bekannte Suppositorien-Grundstoffe, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Für die intranasale Verabreichung können die Verbindungen als flüssige Sprays, in Form von Tropfen oder als Schnupfpulver verwendet werden.

45 Für die Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen zweckdienlich in Form eines Aerosolsprays aus einer unter Druck stehenden Packung unter Verwendung geeigneter Treibmittel oder in einer Zerstäubungsvorrichtung abgegeben. Im Falle eines unter Druck stehenden Aerosols wird die Doseinheit bestimmt, indem ein Ventil vorgesehen wird, welches eine abgemessene Menge freigibt. Kapseln und Patronen aus beispielsweise Gelatine für die Verwendung in einer Inhalationsvorrichtung oder einer Insufflationsvorrichtung können so zubereitet werden, daß sie ein Pulvergemisch aus einer erfindungsgemäß verwendeten Verbindung und einem geeigneten Pulver-Grundstoff, wie Lactose oder Stärke, enthalten.

Die folgenden Beispiele erläutern die erfindungsgemäß Verwendung.

Beispiel 1Tabletten für die orale Verabreichung5 A. Direkte Kompression

(1)

10	<p>Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. pulverisierte Droge) Magnesiumstearat BP wasserfreie Lactose</p>	<p>15 - 30 mg/Tablette 0,5 - 1,0 g/Tablette) 0,65 mg/Tablette 80 mg/Tablette</p>
----	---	--

15 Der Wirkstoff wird mit der wasserfreien Lactose und dem Magnesiumstearat vermischt, und das Gemisch wird gesiebt. Das entstehende Gemisch wird zu Tabletten unter Verwendung einer Tablettiermaschine verpreßt.

(2)

20	<p>Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. pulverisierte Droge) Magnesiumstearat BP mikrokristalline Cellulose NF</p>	<p>15 - 30 mg/Tablette 0,5 - 1,0 g/Tablette) 0,7 mg/Tablette 100 mg/Tablette</p>
----	---	--

25 Der Wirkstoff wird gesiebt und mit der mikrokristallinen Cellulose und dem Magnesiumstearat vermischt. Das entstehende Gemisch wird unter Verwendung einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

B. Nasse Granulierung

30

35	<p>Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. pulverisierte Droge) Lactose BP Stärke BP vorgelatinierte Maisstärke BP Magnesiumstearat BP</p>	<p>15 - 30 mg/Tablette 0,5 - 1,0 g/Tablette) 150,0 mg/Tablette 30,0 mg/Tablette 15,0 mg/Tablette 1,5 mg/Tablette</p>
----	--	--

40 Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Lactose, der Stärke und der vorgelatinierten Maisstärke vermischt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugegeben, und das Pulver wird granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Das Granulat wird dann unter Verwendung von Lochstanzen mit geeignetem Durchmesser zu Tabletten verpreßt.

45 Tabletten anderer Zusammensetzung können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von Wirkstoff zu Lactose oder das Kompressionsgewicht ändert und entsprechende Lochstanzen verwendet.

Beispiel 2

50

Kapseln		
55	<p>Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. granulierte Droge) frei ließende Stärke Magnesiumstearat BP</p>	<p>15 - 30 mg/Kapsel 0,5 - 1,0 g/Kapsel) 150,00 mg/Kapsel 1,00 mg/Kapsel</p>

Der Wirkstoff wird gesiebt und mit den anderen Bestandteilen vermischt. Das Gemisch wird unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in Hartgelatinekapseln Nr. 2 gefüllt. Andere Kapseln können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht ändert und erforderlichenfalls die Kapselgröße entsprechend ändert.

5

Beispiel 3

<u>Sirup</u>		<u>mg/5 ml Dosis</u>
10	Saccharose-freie Zubereitung	
	Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30
15	Hydroxypropylmethylcellulose USP (Viskositäts-Typ 4000)	22,5
	Puffer)	
	Geschmacksstoff)	
20	Farbstoff)	nach Bedarf
	Konservierungsmittel)	
	Süßstoff)	
25	gereinigtes Wasser auf	5,0 ml

Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in heißem Wasser dispergiert, abgekühlt und dann mit einer wässrigen Suspension vermischt, die den Wirkstoff und die anderen Komponenten der Zubereitung enthält.
30 Die entstehende Lösung wird auf ihr Volumen eingestellt und vermischt.

Beispiel 4

<u>Suspension</u>		<u>mg/5 ml Dosis</u>
35	Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. pulverisierte Droge (getrockneter Drogenextrakt entsprechend)	15 - 30 0,5 - 1,0 g)
40	Aluminiummonostearat	75,00
	Süßstoff)	
	Geschmacksstoff)	nach Bedarf
45	Farbstoff)	
	fraktioniertes Kokosnußöl auf	5,00

50 Das Aluminiummonostearat wird in etwa 90% des fraktionierten Kokosnußöls dispergiert. Die resultierende Suspension wird unter Rühren auf 115°C erhitzt und dann abgekühlt. Die Süß-, Geschmacks- und Farbstoffe werden zugesetzt, und der Wirkstoff wird dispergiert. Die Suspension wird mit dem restlichen fraktionierten Kokosnußöl auf das Volumen eingestellt und vermischt.

55

Beispiel 5

5	Sublinguale Tablette	
	Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. Drogenextrakt) verpreßbarer Zucker NF Magnesiumstearat BP	15 - 30 mg/Tablette 0,5 - 1,0 g/Tablette 50,5 mg/Tablette 0,5 mg/Tablette

10

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt, mit den anderen Bestandteilen vermischt und unter Verwendung geeigneter Lochstanzen verpreßt. Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von Wirkstoff zu Träger oder das Kompressionsgewicht ändert.

15 **Beispiel 6**

20	Suppositorien für die rektale Verabreichung	
	Wirkstoff: Boswelliasäure Witepsol H15 ⁺ auf	15 - 30 mg 1,0 g

+ geeignete Qualität von Adeps solidus Ph.Eur.

25

Eine Suspension des Wirkstoffs in geschmolzenem Witepsol wird hergestellt und unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in 1-g-Suppositorienformen eingefüllt.

30 **Beispiel 7**

35	Injektion für intravenöse Verabreichung	
	Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg/ml
	Natriumchlorid-intravenöse Infusion, BP, 0,9% Gew./Vol. auf	1 ml
	<u>Ansatzgröße</u> 2500 ml	

40

Der Wirkstoff wird in einem Teil der Natriumchlorid-intravenösen Infusion gelöst, die Lösung mit der Natriumchlorid-intravenösen Infusion auf das Volumen eingestellt und die Lösung gründlich vermischt. Die Lösung wird in klare, Typ 1, 10-ml-Glasampullen eingefüllt und unter Stickstoff im Kopfraum durch Abschmelzen des Glases abgesiegelt. Die Ampullen werden durch Erhitzen im Autoklav bei 120 °C für nicht kürzer als 20 Minuten sterilisiert.

45

Beispiel 8

50	Patrone für die Inhalation	
	Wirkstoff (mikronisiert): Boswelliasäure Lactose BP	15 - 30 mg/Patrone 25,00

55

Der Wirkstoff wird in einer Strahlmühle zu einem feinen Teilchengrößenbereich mikronisiert und dann mit der Lactose vermischt. Die Pulvermischung wird in Hartgelatinekapseln Nr. 3 eingefüllt.

Beispiel 9**Nasenspray**

5	Wirkstoff: Boswelliasäure	1,5 – 3,0 %/Vol.
	Konservierungsmittel) nach Bedarf
10	Natriumchlorid BP)
	gereinigtes Wasser BP	auf 100
15	<u>Abgabegewicht</u>	
	100 mg (Äquivalent zu 7 mg Wirkstoff)	

Der Wirkstoff, der Konservierungsstoff und das Natriumchlorid werden in einem Teil des Wassers gelöst. Die Lösung wird mit Wasser auf das Volumen eingestellt und die Lösung gründlich vermischt.

Patentansprüche

1. Verwendung von reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivats, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung für die Prophylaxe und/oder die Bekämpfung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienbildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen (Psoriasis), allergischem und chromischem Asthma, Endotoxinschock, entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und chronischer Hepatitis erfolgt.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung intraperitoneal, oral, bukkal, rektal, intramuskulär, topisch, subkutan, intraartikulär oder intravenös erfolgt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Emulsionen, Salben, Cremes, Inhalationspräparaten, Aerosolen oder Suppositorien erfolgt.
5. Verwendung reiner Boswelliasäure oder eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivats, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Entzündungsvorgängen, die durch gesteigerte Leukotrienbildung hervorgerufen werden, in der Human- oder Veterinärmedizin.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Arzneimittel für die Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen, epidermalen Läsionen (Psoriasis), allergischem oder chronischem Asthma, Endotoxinschock, entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) und chronischer Hepatitis hergestellt wird.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels für die intraperitoneale, orale, bukkale, rektale, intramuskuläre, topische, subkutane, intraartikuläre oder intravenöse Verabreichung erfolgt.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Emulsionen, Salben, Cremes, Inhalationspräparaten, Aerosolen oder Suppositorien erfolgt.

EP 0 552 657 A1

9. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Verwendung zusammen mit anderen chemisch reinen Arzneistoffen und/oder pflanzlichen Arzneimitteln erfolgt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

FIG. 1

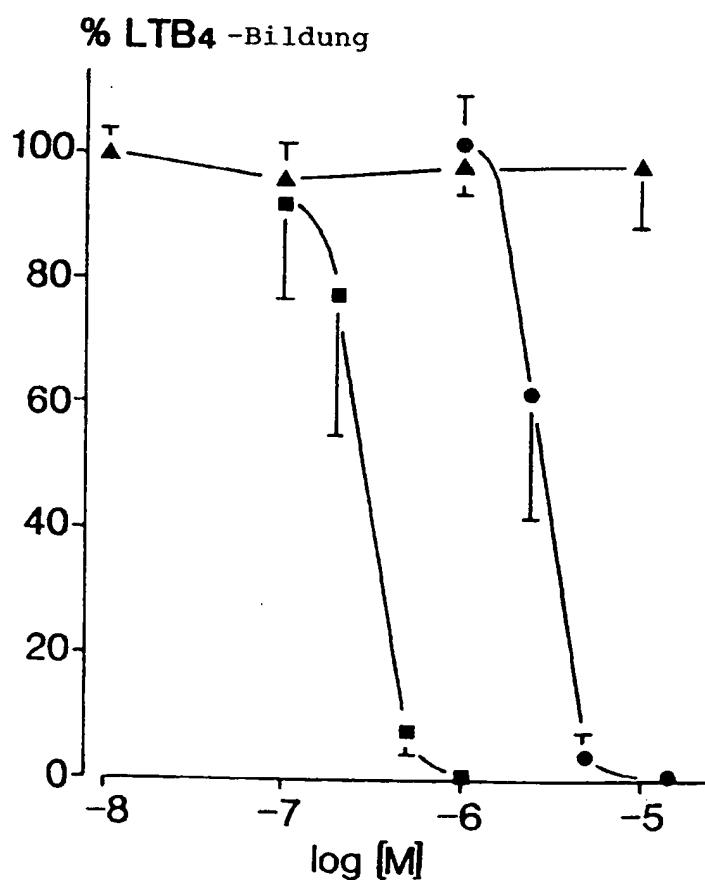


FIG. 2

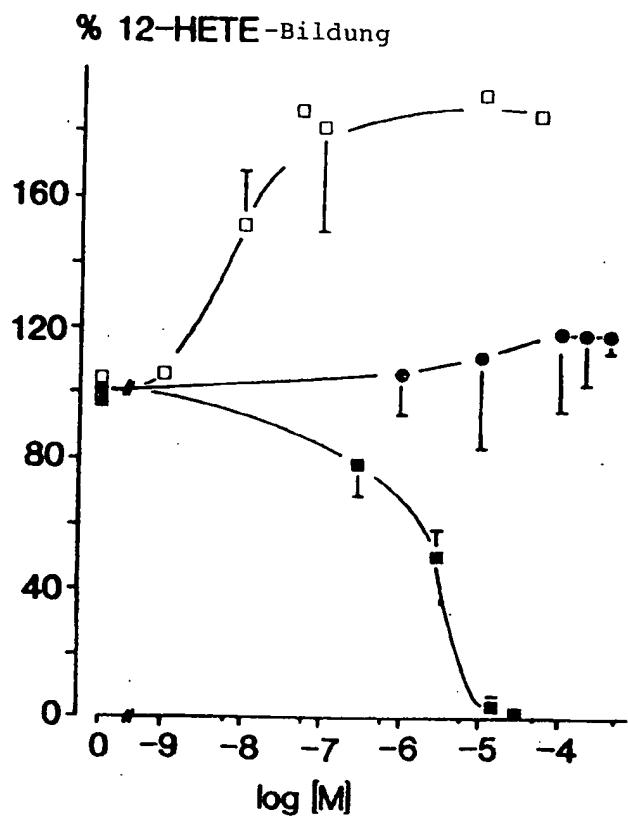


FIG. 3

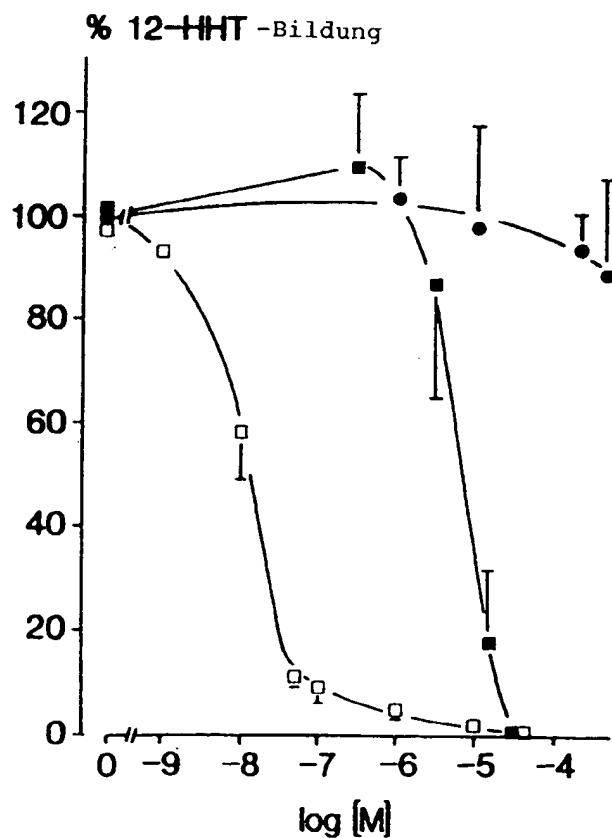
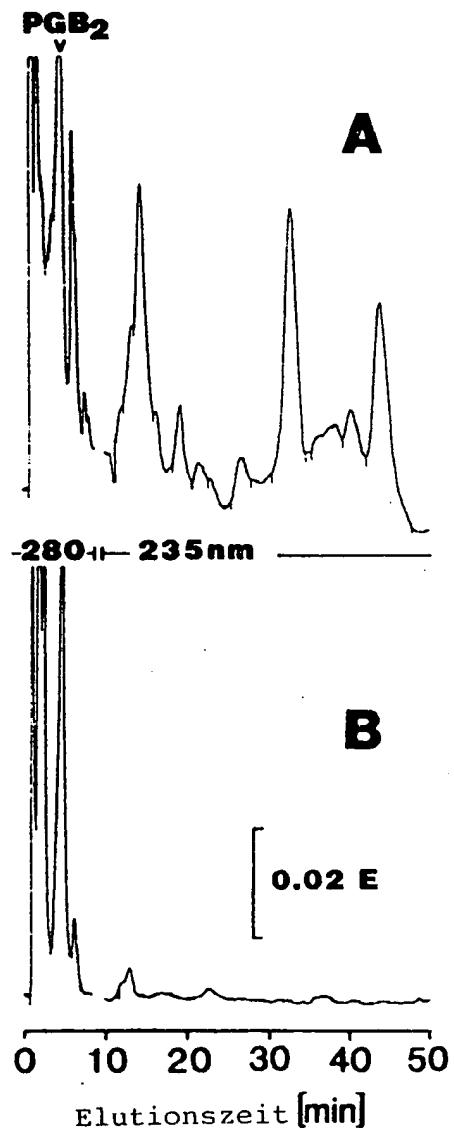


FIG. 4





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 0398

Seite 1

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)						
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch							
X	INT. J. IMMUNOPHARMACOL. Bd. 11, Nr. 6, 1989, Seiten 647 - 652 M.L. SHARMA ET AL 'Antiarthritic activity of boswellic acids in bovine serum albumin(BSA)-induced arthritis.' * Seite 651 - Seite 652 * ---	1-9	A61K31/215						
X	IND. J .PHARM. SCI. Bd. 52, Nr. 3, 1990, Seiten 158 - 160 V. RANGARI ET AL 'Synthesis, antiinflammatory, and antiarthritic activity of newer beta-boswellic acid derivatives' * das ganze Dokument * ---	1-9							
X	PLANTA MED. Bd. 57, 1991, Seiten 203 - 207 H.P.T. AMMON ET AL 'Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of Boswellia serrata' * das ganze Dokument * ---	1-9							
P,X	J. PHARMACOL. EXP. THER. Bd. 261, Nr. 3, 1992, Seiten 1143 - 1146 H. SAFABI ET AL 'Boswellic acids: novel, specific nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase' * Seite 1146 * ----	1-9 -/--	A61K						
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prakt</td> </tr> <tr> <td>DEN HAAG</td> <td>23 MAERZ 1993</td> <td>KLAVER T.</td> </tr> </table> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegenden Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anders Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prakt	DEN HAAG	23 MAERZ 1993	KLAVER T.
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prakt							
DEN HAAG	23 MAERZ 1993	KLAVER T.							



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 10 0398
Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	ITAL. J. BIOCHEM. Bd. 36, Nr. 4, 1987, Seiten 205 - 217 G.K. REDDY ET AL 'Effect of a new non-steroidal antiinflammatory agent on lysosomal stability in adjuvant induced arthritis.' ---		
A	WO-A-9 001 937 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) -----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchiert DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 23 MAERZ 1993	Prüfer KLAVER T.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anders Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

PTO 01-1742

European Patent Application
No. 0 552 657 A1

THE USE OF PURE BOSWELLIC ACID

Dr. Hermann P. T. Ammon, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. MARCH 2001
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

EUROPEAN PATENT OFFICE
EUROPEAN PATENT APPLICATION NO. 0 552 657 A1

Int. Cl. ⁵ :	A61K 31/215
Application No.:	93100398.2
Application Date:	January 13, 1993
Publication Date:	July 28, 1993 Patent Bulletin 93/30
Priority	
Date:	January 24, 1992
Country:	DE
Application:	4201903
Designated States:	AT BE CH DE DK ES FR FB FR IE IT LI NL PT SE

THE USE OF PURE BOSWELLIC ACID

Inventors:	Dr. Hermann P. T. Ammon, et al.
Applicant:	Hermann P. T. Ammon

The invention concerns the use of pure boswellic acid, a physiologically acceptable salt, a derivative, a salt of a derivative, or a plant preparation containing boswellic acid for prophylaxis and/or control of inflammatory processes that are caused by elevated leucotriene formation, in human or veterinarian medicine.

The invention also concerns the use of pure boswellic acid or a physiologically acceptable salt, a derivative, a salt of a derivative, or a plant preparation containing boswellic acid to make a drug for the treatment of inflammatory processes that are caused by elevated leucotriene formation, in human or veterinarian medicine.

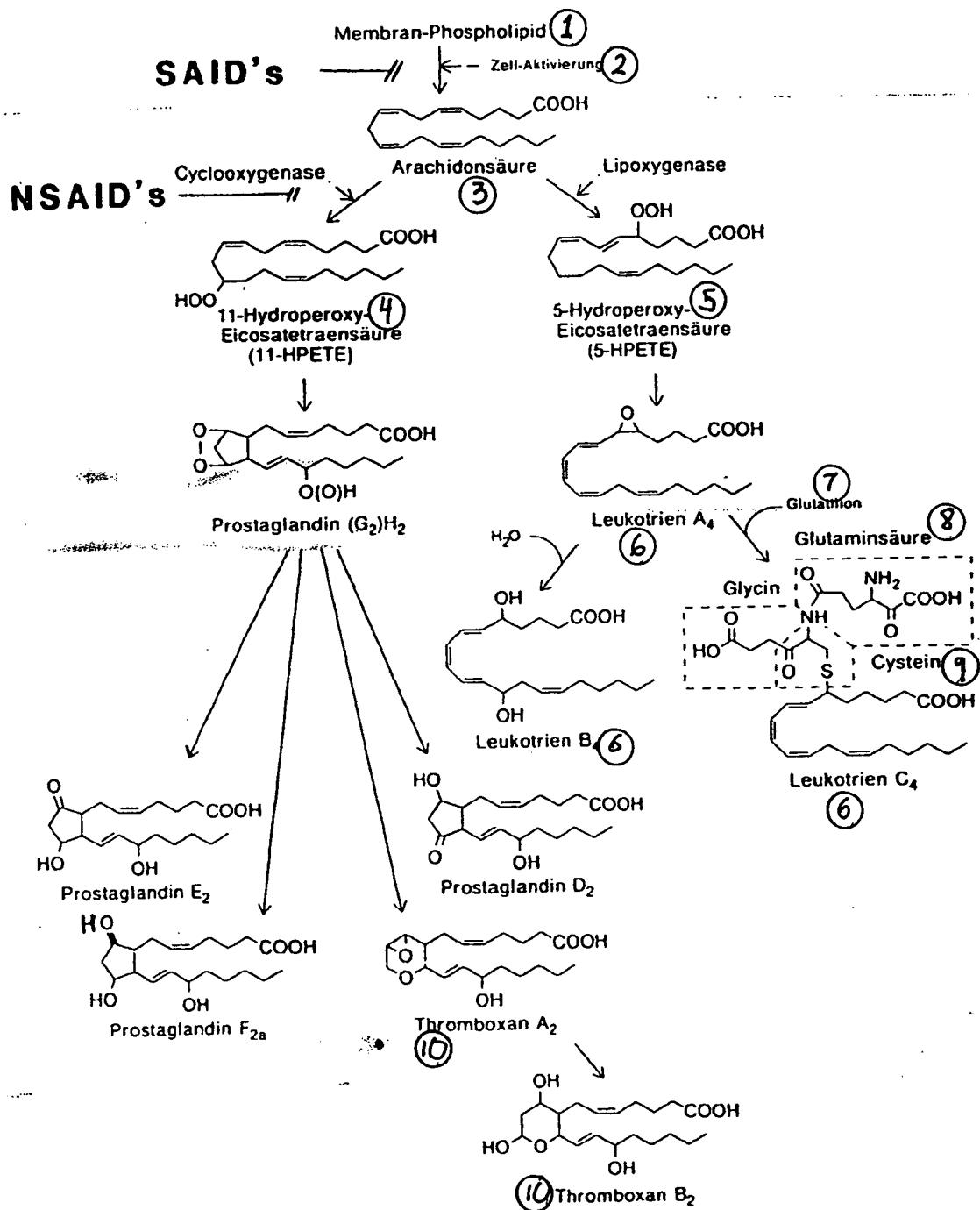
* [Numbers in the margin indicate pagination of the foreign text.]

In accordance with the invention, use takes place in particular in inflammatory joint diseases, epidermal lesions (psoriasis), allergic and chronic asthma, endotoxin shock, inflammatory intestinal diseases (colitis ulcerosa, Crohn's disease) and chronic hepatitis.

Inflammatory reactions are measures taken by the body after injury to tissues, which serve to dispose of the foreign bodies that cause the damage or to dispose of damaged tissue and to replace it by repair tissue. Thus, inflammation is a physiological process. However, there are a number of situations in which organ functions are also disrupted by inflammatory processes and in which therapeutic measures must then be undertaken. Important inflammations take place, for example, in the region of the joints (rheumatism), in the region of the bronchi, and in the region of the entire gastrointestinal tract. One way of remedying inflammations in today's therapy is the use of anti-inflammatory agents.

Inflammations are biochemically triggered through the release of so-called inflammation mediators. The following play a role as such mediators: prostaglandins, leucotrienes, histamine, bradykinin and complement factors.

Prostaglandins and leucotrienes are synthesized at the inflammation site in accordance with the following scheme:



- Key:
- 1 Membrane Phospholipid
 - 2 Cell activation
 - 3 Arachidonic acid
 - 4 11-Hydroperoxy eicosatetraenoic acid
 - 5 5-Hydroperoxy eicosatetraenoic acid
 - 6 Leucotriene
 - 7 Glutathion
 - 8 Glutamic acid
 - 9 Cysteine
 - 10 Thromboxane

It follows from this scheme that there are two important types of different inflammation mediators that participate in the origination and continuation of inflammations: prostaglandins and leucotrienes.

In an inflammation process prostaglandins have the following functions: alteration of vessel tone, elevation of vessel permeability, triggering of pain, regulation of coagulation processes and gastric juice secretion, fever. Leucotrienes cause contraction of blood vessel (arteries) and the bronchi, an elevation of vessel permeability (escape of edema fluid) and the targeted attraction of leukocytes (see Forth/Henschler /Rummel, General and Specific Pharmacology and Toxicology, 5th Edition, 1987, pp. 176-214 and 522-546).

Contemporary treatment of inflammation involves drugs that are chiefly capable of blocking the so-called arachidonic acid cascade, namely the part that leads to the formation of prostaglandins, specifically through inhibition of the enzyme cyclooxygenase. The most important of these inhibitors are: acetylsalicylic acid and derivatives of other weak carboxylic acids, pyrazolone derivatives, and aminophenols.

However, only the left-hand part of this cascade can be blocked by these substances that are used as antiphlogistics (NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs), but they do not affect the part of the cascade that leads to leucotrienes.

In the above scheme the position where these substances attack is marked with "NSAID's." These nonsteroidal anti-inflammatory drugs thus have no or almost no effect in inflammatory processes in which leucotrienes are formed.

Another possibility for treating inflammations is the use of glucocorticoids, in particular cortisone. The glucocorticoids are called "SAIDs" (= steroid anti-inflammatory drugs), and they inhibit the formation of phospholipase A2. The position where the steroid anti-inflammatory drugs attack is indicated in the above scheme. It is evident that they block both sides of the arachidonic acid cascade, i.e., on the one hand they inhibit prostaglandin formation and on the other hand they inhibit leucotriene formation. However, in many diseases in which leucotriene formation takes place, for example in inflammatory joint diseases,

epidermal lesions (psoriasis) and allergic and chronic asthma, as well as inflammatory intestinal diseases, lengthy administration of corticoids is necessary. A significant problem in the long term use of corticoids lies in the well-known side effects on metabolism and hormone systems, which, among other things, are also expressed in the symptoms of Cushing's disease. Other side effects include moon-shaped face, truncal obesity, muscle weakness, hypertension, osteoporosis, stomach complaints, and obstruction of immune processes, only to name a few. The use of glucocorticoids is limited to emergency cases. Glucocorticoids are thus unsuitable for long-term use.

Up to now there have not been any substances used in therapy that were capable of selectively affecting the occurrence of inflammation on the side of leucotriene synthesis inhibition. The availability of such substances would be an important therapeutic advance. Such substances are now being sought in many of the world's institutions. A number of such substances has already been found, but with all of them it turned out that they are too toxic to be possibilities for therapy.

Drugs that contain preparations from the plant *Boswellia serrata* are used to treat inflammations, especially rheumatism, in the Ayurvedic medicine of India. Up to now it was not yet known, above all not scientifically detected, as to which of the components of these plants has the antiphlogistic effect. In particular, it was not known how the extracts work, and these drugs were chiefly used in diseases in which prostaglandins are formed as inflammation mediators. The use of these drugs in diseases in which leucotrienes are formed has not been described in the literature.

Crohn's disease and colitis ulcerosa are two chronically inflammatory intestinal diseases that cannot or can only insufficiently be treated by the therapy available up to now. Viewed pathophysiologically, it is assumed that excess formation of the so-called leucotriens (inflammation mediators that serve in particular as attractants for white blood cells) are the main reason that these diseases continue to progress. Up to now there has been practically no effective medication to treat inflammatory intestinal diseases. The so-called glucocorticoids (derivatives of adrenal hormones), especially cortisone, are indeed available. However, as noted above, they are fraught with considerable side effects, so that their use is not unproblematic. The use of sulfasalazine is unsatisfactory. Sulfasalazine is a substance that primarily inhibits the formation of the so-called prostaglandins (likewise mediators of inflammation). With these diseases one does not always reach the desired goal through inhibition of prostaglandin synthesis.

Chronic asthma and psoriasis are diseases for which no satisfactorily effective drugs have been available up to now. Most diseases are treated, among other ways, with cortisone or cortisone derivatives. However, the administration of cortisone and its derivatives, especially

over a lengthy time, has considerable disadvantages. Also, chronic hepatitis cannot be satisfactorily treated.

This invention is based on the task of making available the use of preparations that serve to prevent and/or control diseases that go hand in hand with excess formation of leucotrienes. The preparation that is made available in accordance with the invention is intended to be able to affect the occurrence of inflammation selectively on the side of leucotriene synthesis inhibition. In accordance with the invention, a way of replacing the steroid anti-inflammatory drugs is to be pointed out in particular, and it is intended to make available possibilities according to which a drug that inhibits leucotriene synthesis can be administered over a long period of time without any side effects, in particular the side effects of the steroid anti-inflammatory drugs. In accordance with the invention, the use of a drug is to be made available that can be used in chronic inflammatory diseases and has an effect in particular in inflammatory joint diseases, epidermal lesions (psoriasis), allergic and chronic asthma, endotoxin shock, inflammatory intestinal diseases (colitis ulcerosa, Crohn's disease) and chronic hepatitis. The drug that is made available in accordance with the invention is intended to be nontoxic and readily tolerated by patients. Leucotriene synthesis inhibitors that are nontoxic are being frantically sought by the pharmaceuticals industry for treatment of these diseases. /5

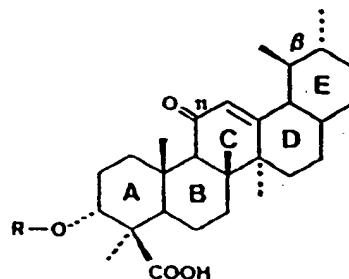
Surprisingly, it was now found that boswellic acid, a physiologically acceptable salt, a derivative, a salt of the derivative, or a plant preparation containing boswellic acid is effective for prophylaxis and/or control of inflammatory processes that are caused by elevated leucotriene formation.

It was detected using tests with calcium- and ionophor-stimulated rat neutrophil leukocytes that extracts from *Boswellia serrata* chiefly block the formation of leucotrienes, while the prostaglandin synthesis is affected only at considerable higher concentrations (see "Technique:" a) Measurement of Leucotrienes: Safayhi et al., Biochem. Pharmacology, 34:2691-2694, 1985; b) Measurement of Prostaglandins: Commercial Radio Immunoassay Kit of the Amersham Co. for 5-Keto-PGF 1α).

The plant *Boswellia serrata* must then have available components that are directly capable of reasonably selectively inhibiting the arachidonic acid cascade on the side of leucotriene formation. According to data from Pardhy & Bhattacharyya (Ind. J. Chem., 16B:176-178, 1978) *Boswellia serrata* contains essentially the following components: β -boswellic acid, acetyl- β -boswellic acid, acetyl-11-keto- β -boswellic acid, 11-keto- β -boswellic acid, on which pharmacological tests have not been conducted with regard to inhibition of inflammation. From the citation G. B. Singh and C. K. Atal, Agents and Actions, Vol. 18, p. 410, one would have expected that boswellic acid does not have any effect on inflammations that are caused by leucotrienes. It is noted in this source on page 410, right hand column, that Salai

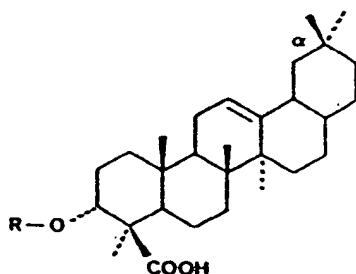
guggal, an extract obtained from *Boswellia serrata* does not have any action in the cotton pellet-induced granuloma test, which is characteristic for the above-mentioned SAIDs.

The structural formulas of boswellic acid and some of its derivatives are given as follows
(A):



- | | |
|---------------------|---|
| $R = H$ | : 11-keto- β -boswellic acid |
| $R = \text{acetyl}$ | : acetyl-11-keto- β -boswellic acid |
| $R = \text{formyl}$ | : formyl-11-keto- β -boswellic acid |

(B):



- | | |
|---------------------|------------------------------------|
| $R = H$ | : α -boswellic acid |
| $R = \text{acetyl}$ | : acetyl- α -boswellic acid |
| $R = \text{formyl}$ | : formyl- α -boswellic acid |

Chiefly, β -boswellic acid, which according to literature data is isolated from *Boswellia serrata* or other known plants that contain boswellic acid, is used as boswellic acid. The β -boswellic acid can contain small amount of α -or [β]-boswellic acid. The sodium, potassium, ammonium, or calcium salts can be used as physiologically acceptable salts of boswellic acid. Derivatives of boswellic acid that can be used can be lower alkyl esters that are obtained by esterification of the carboxyl group with a C₁-C₆ alcohol, for example the methyl ester, or esters that are obtained by esterification of the hydroxyl group with a physiologically tolerable carboxylic acid. Preferred derivatives are β -boswellic acid acetate, β -boswellic acid formate, β -boswellic acid methylester, acetyl- β -boswellic acid, acetyl-11-keto- β -boswellic acid and 11-keto- β -boswellic acid.

In accordance with the invention it is further possible to use a plant preparation that contains boswellic acid. In accordance with the invention, preparations that are obtained from the resin are used.

Plants that contain boswellic acid (Boswelliasäure; syn: boswellinsäure) are:

Boswellia (serrata, papyrifera, frereana, carteri, thurifera, glabra, bhaw-dajiana, oblongata, socotrana, and other representatives of this family), chiefly the resin.

In accordance with the invention it is further possible that the use takes place together with other chemically pure drugs and/or other plant drugs. Examples of such other chemically pure drugs are:

Broncholytics and Antiasthmatic Drugs

Sympathomimetics:

- Carbuterol HCl
- Clenbuterol HCl
- Fenoterol HBr
- Isoetarin HCl
- Orciprenaline sulfate
- Pirbuterol HCl
- Procaterol HCl
- Reproterol HCl
- Sabutamol sulfate
- Terbutanline sulfate
- Tolubuterol HCl

Antipsoriasis Agents

Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents:

- Salicylic acid and derivatives

Vitamins:

- Folic acid
- Vitamin E
- Vitamin B12
- Vitamin A

Various:

- Cadmium sulfide
- Benzalkonium chloride
- Sodium bitumen sulfonate
- Ammoidine
- Allantoin

- Methotrexate
- Paraffin
- Tioxolon
- Dithranol
- Fumaric acid
- Undecylenic acid
- Polyoxyethylene lauryl ether sulfate
- Etretinate
- Zinc oxide
- Urea
- Lactic acid

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Pyrazol Derivatives:

- Azapropazone
- Burnadizone
- Famprofazone
- Mofebutazone
- Nifenazone
- Oxyphenbutazone
- Phenylbutaone
- Pyrazinobutazone

Aryl acetic Acid Derivatives and Indole Derivatives:

- Acemetacin
- Bufexamac
- Diclofenac
- Indometacin
- Lonazolac
- Proglumetacin
- Tolmetin

Anthranilic Acid Derivatives:

- Flufenaminic acid
- Mefenaminic acid
- Nifluminic acid

Arylpropionic Acid Derivatives:

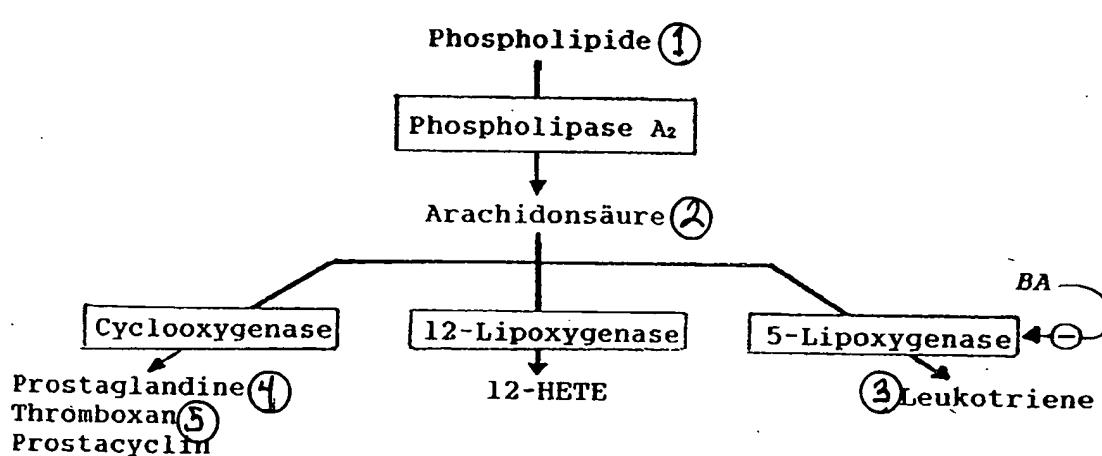
- Carprofen
- Fenoprofen

- Fenbufen
 - Flurbiprofen
 - Ibuprofen
 - Ketoprofen
 - Naproxen
 - Piroxicam
 - Pirprofen
 - Tiaprofenic acid
- Oxicams:
- Tenoxicam
- Other:
- Benzydamine
 - Benfotiamine
 - Chloroquine
 - Hydroxychloroquine
 - Auranolin
 - (1-D-glucosylthio)gold
 - Aurothiomalate
 - Aurothiopolypeptide
(= Gold keratinate)
 - Tetrachlorogold(III) acid
 - D-Penicillamin
 - Hyaluronidase
 - Nabumetone
 - Etofenamate
 - Ademetonine
 - Serrapeptase
 - Azathioprine
 - Chlorambucil
 - Cyclophosphamide
 - Methotrexate
 - Glulcosamine sulfate
 - Penicillin
 - Bee venom preparation
 - Sulfur
 - Oxaceprol

- Orgotein
- Sulfasalazine
(= Salazosulfapyridine)

The boswellic acids inhibit the activity of 5-lipoxygenase and thus the development of the inflammation mediators of leucotriene type. They inhibit the 5-lipoxygenases specifically, i.e., neither the 12-lipoxygenases (12-HETE formation) nor the cyclooxygenase activity (prostanoid formation) are adversely affected by the boswellic acids. In contrast to many 5-lipoxygenase inhibitors that have been used experimentally (for example NDGA, BW755c, etc.), which, because of their reducing effect, were able to inhibit nonselectively potentially all oxidizing enzymes, the boswellic acids do not have reducing properties. Such a specific inhibitor of the 5-lipoxygenases, which, because of its high selectivity, also appears to be suitable for in vivo parenteral administration in leucotriene-mediated diseases, is not available on the market.

The type of attack/mechanism of action of the boswellic acids is illustrated by the following figure:



- Key:
- | | |
|---|------------------|
| 1 | Phospholipids |
| 2 | Arachidonic acid |
| 3 | Leucotrienes |
| 4 | Prostaglandins |
| 5 | Thromboxanes |

Table: Inhibition of 5-lipoxygenase by boswellic acids

The following boswellic acids (syn.: boswellic acids) or derivatives were isolated and showed 5-lipoxygenase inhibiting action:

Boswellic Acid	IC ₅₀ Value for 5-LO Inhibition (μM)
β-Boswellic acid	5
Acetyl-boswellic acid	7
11-Keto-β-boswellic acid	5
Acetyl-11-keto-β-boswellic acid	2
α-Boswellic acid	5
Acetyl-α-boswellic acid	7

The invention is illustrated in more detail by means of the accompanying drawings. Here:

Figure 1 shows the 5-lipoxygenase activity in isolated stimulated neutrophil granulocytes from the peritoneum of the rat in the presence of increasing concentrations of acetyl-11-keto-β-boswellic acid (●), nordihydroguaiaretic acid (■) and hydrocortisone (▲). Method: Safayhi, Tiegs, Wendel 1985.

Figure 2 shows the 12-lipoxygenase activity in isolated, stimulated human thrombocytes in the presence of increasing concentrations of acetylboswellic acid (●), nordihydroguaiaretic acid (■) and indometacin (□). Method: Safayhi et al., JPET accepted.

Figure 3 shows the cyclooxygenase activity in isolated stimulated human thrombocytes in the presence of increasing concentrations of acetylboswellic acid (●), nordihydroguaiaretic acid (■) and indometacin (□). Method: Safayhi et al., JPET accepted.

Figure 4 shows the elution profiles of oxidized and hydroxylated products resulting from iron/ascorbic stimulation from exogenous arachidonic acid in a cell-free system in the presence of increasing concentrations of acetylboswellic acid (A) and nordihydroguaiaretic acid (B). Method: Safayhi et al., JPET accepted.

In accordance with the invention all diseases that involve leucotriene formation can be treated. However, it is preferably used to treat as inflammations inflammatory joint diseases, epidermal lesions (psoriasis), allergic and chronic asthma, endotoxin shock, and inflammatory intestinal diseases like colitis ulcerosa and Crohn's disease, and chronic hepatitis.

In accordance with the invention boswellic acid can be administered as needed. Since it has low toxicity, the dosage is not critical and can easily be varied in dependence on the severity of the disease, the weight of the patient and the duration of treatment by the physician.

Individual doses can be taken, for example one to four times daily. The exact dosage is dependent on the mode of administration and the condition to be treated. Of course, it may be

necessary to conduct routine variations of dosage, in each case according to the age and weight of the patient and the severity of the disease that is being treated.

The preparations used in accordance with the invention can be formulated in a substantially known way using one or more pharmaceutically acceptable vehicles or diluents. The preparations can be formulated for oral, parenteral, rectal or intranasal administration or in a manner suitable for administration by inhalation or insufflation. Preparations for oral administration are preferred.

The pharmaceutical preparations for oral administration can be in the form of, for example, tablets or capsules, which are made by substantially known methods with pharmaceutically acceptable diluents such as binders (for example, pregelatinized corn starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropylmethylcellulose), fillers (for example, lactose, sucrose, mannitol, corn starch, microcrystalline cellulose, or calcium hydrogen phosphate); lubricants (for example stearic acid, polyethylene glycol, magnesium stearate, talc, or silicon dioxide); disintegrates (for example, potato starch, sodium starch glycolate, or sodium carboxymethylcellulose) or wetting agents (for example, sodium lauryl sulfate). The tablets can be coated by substantially known methods. Liquid preparations for oral administration can be in the form of, for example, aqueous or oil solutions, syrups, elixirs, emulsions, or suspensions, or they can be in the form of a dry product for mixing with water or another suitable carrier before use. Such liquid preparations can be produced by substantially known methods with pharmaceutically acceptable additives such as suspension agents (for example sorbitol syrup, cellulose derivatives, glucose/sugar syrup, gelatins, aluminum stearate gel, or hydrogenated edible fats); emulsifiers (for example lecithin, gum arabic, or sorbitan monooleate); nonaqueous carriers (for example almond oil, oily esters, ethyl alcohol, or fractionated vegetable oils); and preservatives (for example, methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid). The liquid preparations can also contain substantially known buffers, flavorings, dyes, and sweeteners, in each case according to requirements.

For parenteral administration the compounds can be formulated for injections, preferably intravenous, intramuscular or subcutaneous injection. Preparations for injection can be in the form of single doses, for example in ampoules, or in multi-dose containers with an added preservative. The preparations can be in the form of suspensions, solutions or emulsions in oil or aqueous carriers and can contain preparation auxiliaries such as suspension agents, stabilizers and/or dispersion agents and/or agents to adjust the tenacity of the solution. Alternatively, the active component can be in powder form for reconstitution with a suitable carrier, for example sterile pyrogen-free water, before use.

The preparations can likewise be formulated as rectal preparations such as suppositories, for example ones that contain substantially known suppository bases like cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration the compounds can be used as liquid sprays, in the form of drops or as powders for sniffing.

For administration by inhalation the compounds can usefully be provided in the form of an aerosol spray from a packaging under pressure using appropriate propellants or in an atomizer device. In the case of an aerosol under pressure the dosage unit is determined by providing a valve that releases a measured amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatins for use in an inhalation device or an insufflation device can be prepared so that they contain a powder mixture of a compound used in accordance with the invention and a suitable powder base like lactose or starch.

The following examples illustrate the use in accordance with the invention.

Example 1

/11

Tablets for Oral Administration

A. Direct Compression

(1)

Active agent: boswellic acid (or powdered pulverized crude drug)	15-30 mg/tablet 0.5-1.0 g/tablet
Magnesium stearate BP	0.65 mg/tablet
Water-free lactose	80 mg/tablet

The active agent is mixed with the water free lactose and magnesium stearate and the mixture is screened. The resulting mixture is compressed to tablets using a tabletting machine.

(2)

Active agent: boswellic acid (or powdered pulverized crude drug)	15-30 mg/tablet 0.5-1.0 g/tablet
Magnesium stearate BP	0.7 mg/tablet
Microcrystalline cellulose NF	100 mg/tablet

The active agent is screened and mixed with the microcrystalline cellulose and the magnesium stearate. The resulting mixture is compressed to tablets using a tabletting machine.

B. Wet Granulation

Active agent: boswellic acid (or pulverized crude drug)	15-30 mg/tablet 0.5-1.0 g/tablet
Lactose BP	150.0 mg/tablet
Starch BP	30 mg/tablet
Pregelatinized corn starch BP	15.0 mg/tablet

Magnesium stearate BP 1.5 mg/tablet

The active agent is screened through a suitable screen and mixed with the lactose, starch and pregelatinized corn starch. Suitable volumes of pure water are added and the powder is granulated. After drying the granulate is screened and mixed with the magnesium stearate. The granulate is then compressed to tablets using punch presses with suitable diameter.

Tables of other compositions can be prepared by varying the ratio of active agent to lactose or the compressed weight and using the appropriate punch dies.

Example 2

Capsules

Active agent: boswellic acid (or granulated crude drug)	15-30 mg/capsule
Free flowing starch	0.5-1.0 g/capsule
Magnesium stearate BP	150.0 mg/capsule
	1.00 mg/capsule

The active agent is screened and mixed with the other components. The mixture is filled into No. 2 hard gelatin capsules using a suitable device. Other capsules can be made by changing the fill weight and as necessary appropriately changing the capsule size.

/12

Example 3

Syrup

Sucrose-free preparations	mg/5 mL dose
---------------------------	--------------

Active agent: boswellic acid	15-30
------------------------------	-------

Hydroxypropylmethylcellulose USP (viscosity type 4000)	22.5
---	------

Buffer

Flavoring

Coloring

Preservative

Sweetener



as needed

Purified water	to	5.0 mL
----------------	----	--------

The hydroxypropylmethylcellulose is dispersed in hot water, cooled and then mixed with an aqueous suspension that contains the active agent and the other components of the preparation. The resulting solution is adjusted to volume and mixed.

Example 4

Suspension	mg/5 mL dose
Active agent: boswellic acid (or pulverized crude drug)	15–30
(corresponding to dry drug extract)	0.5-1.0 g)
Aluminum monostearate	75.00
Sweetener	
Flavoring	as needed
Coloring	
Fractionated coconut oil to	5.00

The aluminum monostearate is dispersed in approximately 90% of the fractionated coconut oil. The resulting suspension is heated to 115°C while stirring it and then cooled. The sweetener, flavoring and coloring are added and the active agent is dispersed. The suspension is adjusted to volume with the remaining fractionated coconut oil and mixed.

Example 5

/13

Sublinguale Tablette ①	
②	Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. Drogenextrakt)
③	verpreßbarer Zucker NF
④	50,5 mg/Tablette
⑤	Magnesiumstearat BP 0,5 mg/Tablette
⑥	

- Key:
- 1 Sublingual tablets
 - 2 Active agent: boswellic acid
 - 3 (or drug extract)
 - 4 Compressible sugar NF
 - 5 Magnesium stearate BP
 - 6 Tablet

The active agent is screened through an appropriate screen, mixed with the other components and pressed using appropriate punch presses. Tablets of other strengths can be prepared by changing the ratio of active agent to carrier or the compression weight.

Example 6

①	Suppositorien für die rektale Verabreichung	
②	Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg
③	Witepsol H15* auf	1,0 g
④	+ geeignete Qualität von Adeps solidus Ph.Eur.	

- Key: 1 Suppositories for rectal administration
 2 Active agent: boswellic acid
 3 Witepsol H15* to
 4 * Suitable grade of Adeps solidus Ph. Eur.

A suspension of the active agent in melted witepsol is prepared and 1 g suppository molds are filled using a suitable device.

Example 7

①	Injektion für intravenöse Verabreichung	
②	Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg/ml
③	Natriumchlorid-intravenöse Infusion, BP, 0,9% Gew./Vol. auf	1 ml
④	Ansatzgröße 2500 ml	

- Key: 1 Injection for intravenous administration
 2 Active agent: boswellic acid
 3 Sodium chloride intravenous infusion, PB, 0.9% w/v to
 4 Batch size

The active agent is dissolved in a part of the sodium chloride intravenous infusion, the solution is adjusted to volume with the sodium chloride intravenous infusion and the solution is thoroughly mixed. The solution is put into clear type 1, 10 mL glass ampoules and sealed under nitrogen in the head space by melting the glass. The ampoules are sterilized by heating in an autoclave at 120°C for no less than 20 min.

Example 8

①	Patrone für die Inhalation	
②	Wirkstoff (mikronisiert): Boswelliasäure	15 - 30 mg/Patrone
③	Lactose BP	25,00 ④

- Key: 1 Cartridge for inhalation
 2 Active agent (micronized): boswellic acid
 3 Lactose BP
 4 mg/cartridge

The active agent is micronized in a jet mill to a fine particle size range and then mixed with the lactose. The powder mixture is put into No. 3 hard gelatin capsules.

Example 9

/14

Nasal Spray

Active agent: boswellic acid	1.5–3.0 vol%
Preservative	as needed
Sodium chloride BP	
Purified water BP to	100
Delivery weight	100 mg (equivalent of 7 mg active agent)

The active agent, the preservative and the sodium chloride are dissolved in a part of the water. The solution is adjusted to volume with water and the solution is thoroughly mixed.

Claims

1. The use of pure boswellic acid, a physiologically acceptable salt, a derivative, a salt of the derivative, or a plant preparation containing boswellic acid for prophylaxis and/or control of inflammatory processes that are caused by increased leucotriene formation in human or veterinary medicine.
2. The use as in Claim 1, which is characterized by the fact that the use takes place in the case of inflammatory joint diseases, epidermal lesions (psoriasis), allergic and chronic asthma, endotoxin shock, inflammatory intestinal diseases (colitis ulcerosa, Crohn's disease), and chronic hepatitis.
3. The use as in one of Claim 1 or 2, which is characterized by the fact that the use takes place interperitoneally, orally, buccally, rectally, intramuscularly, topically, subcutaneously, intraarticularly, or intravenously.
4. The use as in one of Claim 1, 2 or 3, which is characterized by the fact that the use takes place in the form of tablets, coated tablets, capsules, solutions, emulsions, ointments, creams, inhalation preparations, aerosols, or suppositories.
5. The use of pure boswellic acid or a physiologically acceptable salt, a derivative, a salt of the derivative, or a plant preparation containing boswellic acid to make a drug for treatment of inflammatory processes that are caused by increased leucotriene formation in human or veterinary medicine.
6. The use as in Claim 7, which is characterized by the fact that a drug for treatment of inflammatory joint diseases, epidermal lesions (psoriasis), allergic or chronic asthma, endotoxin shock, inflammatory intestinal diseases (colitis ulcerosa, Crohn's disease), and chronic hepatitis is produced.

7. The use as in one of Claim 5 or 6, which is characterized by the fact that the use of preparation of a drug takes place for intraperitoneal, oral, buccal, rectal, intramuscular, topical, subcutaneous, intraarticular, or intravenous administration.

8. The use as in one of Claim 5, 6 or 7, which is characterized by the fact that the use for preparation of a drug takes place in the form of tablets, coated tablets, capsules, solutions, emulsions, ointments, creams, inhalation preparations, aerosols, or suppositories.

9. The use as in at least one of Claims 1 to 8, which is characterized by the fact that the use takes place together with other chemically pure drugs and/or drugs from plants.

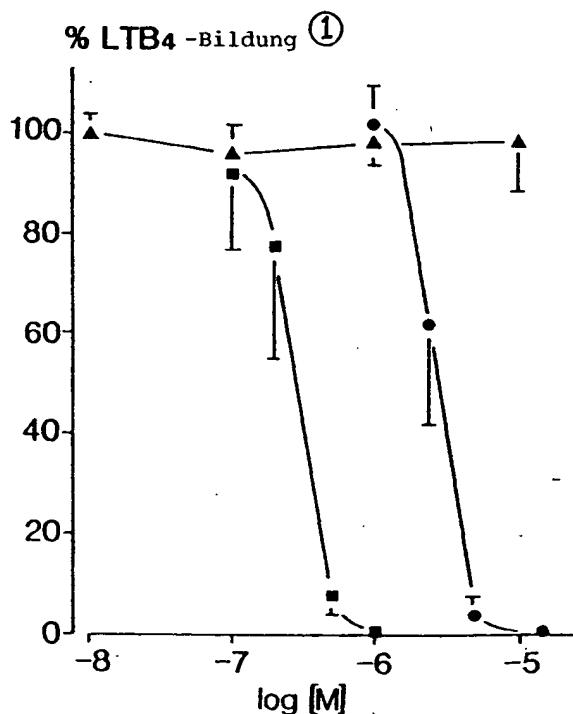


Figure 1

Key: 1 % LTB₄ formation

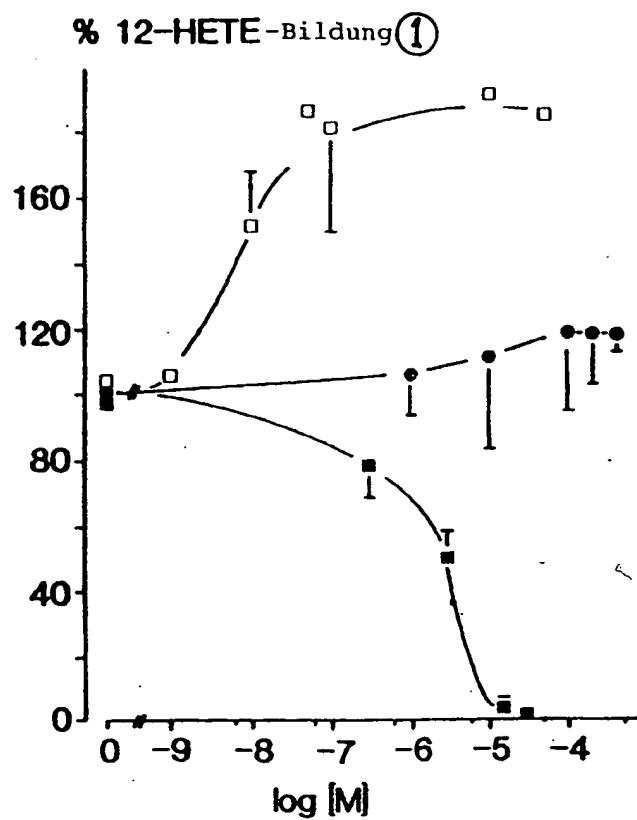


Figure 2

Key: 1 % 12-HETE formation

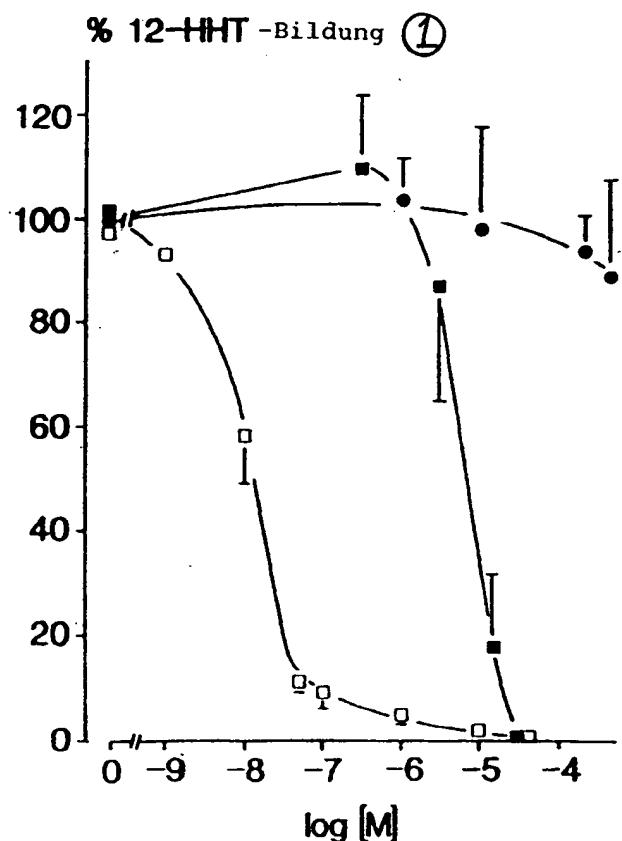


Figure 3

Key: 1 % 12-HHT formation

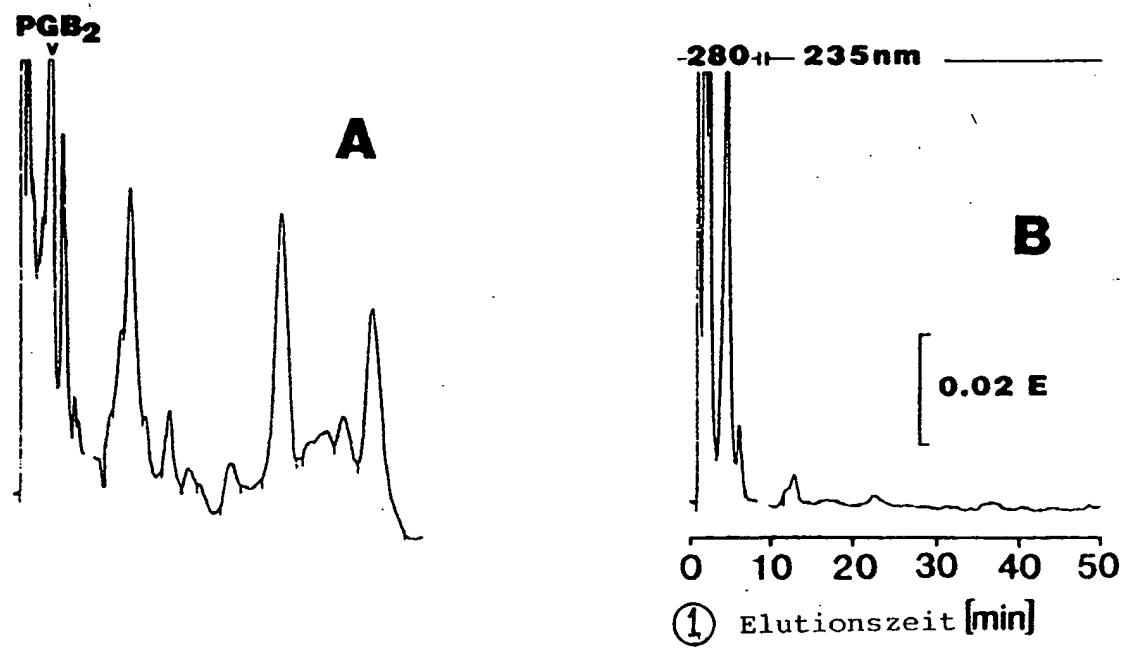


Figure 4

Key: 1 Elution time (min)

European
Patent Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 93 10 0398
Form 1

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. ⁵)
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages		
X	INT. J. IMMUNOPHARMACOL. Vol. 11, No. 6, 1989, pages 647-652 M. L. SHARMA ET AL 'Antiarthritic activity of boswellic acids in bovine serum albumin (BSA) - induced arthritis.' * Page 651 – Page 652 * ---	1-9	A61K31/215
X	IND. J. PHARM. SCI. Vol., 52, No. 3, 1990, pages 158-160 V. RANGARI ET AL 'Synthesis, antiinflammatory, and antiarthritic activity of newer beta-boswellic acid derivatives' * the whole document * ---	1-9	
X	PLANTA MED. Vol. 57, 1991, pages 203-207 H. P. T. AMMON ET AL 'Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of Boswellia serrata' * the whole document * ---	1-9	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. ⁵) A61K
P, X	J. PHARMACOL. EXP. THER. Vol. 261, No. 3, 1992, pages 1143-1146 H. SAFAHI ET AL 'Boswellic acids: novel, specific nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase' * Page 1146 * ---	1-9 -/-	

The present search report has been drawn up for all claims.

Place of search	Date of completion of the search	Examiner
The Hague	March 23, 1993	Klaver T.

CATEGORY OF CITED DOCUMENTS

- | | |
|--|---|
| X: Particularly relevant if taken alone. | T: Theory or principle underlying the invention. |
| Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. | E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. |
| A: Technological background. | D: Document cited in the application. |
| O: Non-written disclosure. | L: Document cited for other reasons. |
| P: Intermediate document. | &: Member of the same patent family, corresponding document. |

European
Patent Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 93 10 0398
Form 2

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. ⁵)
A	ITAL. J. BIOCHEM. Vol. 36, No. 4, 1987, pages 205-217 G. K. REDDY ET AL 'Effect of a new non-steroidal antiinflammatory agent on lysosomal stability in adjuvant induced arthritis.' ----		
A	WO-A-9 001 937 (RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE) ----		
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl.⁵)
The present search report has been drawn up for all claims.			
Place of search	Date of completion of the search	Examiner	
The Hague	March 23, 1993	Klaver T.	
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X: Particularly relevant if taken alone.	T: Theory or principle underlying the invention.		
Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category.	E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date.		
A: Technological background.	D: Document cited in the application.		
O: Non-written disclosure.	L: Document cited for other reasons.		
P: Intermediate document.	&: Member of the same patent family, corresponding document.		